

Année 1931

THESE

N°

POUR LE

359

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

par

Jean LAINÉ

Ancien Externe des Hôpitaux

Né le 19 Octobre 1902, à Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

LEUCÉMIES

LYMPHATIQUES

Président : M. E. SERGENT, Professeur

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

MARCEL VIGNÉ

13, Rue de l'Ecole-de-Médecine, 13

PARIS

1931

Année 1931

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

par

Jean LAINÉ

Ancien Externe des Hôpitaux

Né le 19 Octobre 1902, à Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

LEUCÉMIES
LYMPHATIQUES

Président : M. E. SERGENT, Professeur

LIBRAIRIE MEDICALE ET SCIENTIFIQUE

MARCEL VIGNÉ

13, Rue de l'Ecole-de-Médecine, 13

PARIS

1931

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNEO
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	N...
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	M. VILLARET.
Clinique médicale	{ CARNOT.
	{ BEZANÇON
	{ ACHARD
	{ Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	{ LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants	{ NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ...	H. CLAUDE
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN
Clinique chirurgicale	{ TEISSIER
	{ DELBET
	{ HARTMANN
	{ LEJARS
Clinique ophtalmologique	{ GOSSET
Clinique urologique	{ TERRIEN
	{ LEGUEU
Clinique d'accouchements	{ COUVELAIRE
	{ BRINDEAU
	{ JEANNIN
Clinique gynécologique	{ J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	{ OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	{ VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	{ SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	{ Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	{ SERGENT
Professeur sans chaire	{ MAUCLAIRE.
Clinique de la tuberculose	{ L. BERNARD.



J. — AGREGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE	Neurologie et psychiatrie.
BIKET	Physiologie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MERCIER (Fernand)	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils	Dermatologie et syphilis.
SÉZARY	Physiologie.
VALLERY-RADOT (Pasteur) ..	Pathologie médicale.
VAUDESQAL	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGREGÉS RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
BUSQUET.....	Pharmacologie.
GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX.....	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.....	Parasitologie.
REITTERER	Histologie.
ZIMMERN.....	Physique.

IV. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.
AUVRAY	Clinique chirurgicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique obstétricale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LEVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
LÉRI	Clinique médicale.
METZGER	Clinique médicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, agréé.....	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLE	Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'en tend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SERGENT

Professeur de clinique propédeutique
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital de la Charité
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Hommage très respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. OURY

Ancien chef de clinique à la Faculté
Assistant à l'Hôpital Saint-Antoine

*Qui nous a donné l'idée de ce travail et
nous a guidé de ses précieux conseils.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ

HOVELACQUE

Chef des travaux d'anatomie à la Faculté de Médecine
de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur

En témoignage de notre profonde et respectueuse affection.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. COMTE

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

*En signe de respectueux attachement
pour la bienveillance qu'il nous a toujours
témoigné.*

Avant-propos

Le hasard a mis presque simultanément sous nos yeux deux observations de leucémie lymphoïde, présentant cliniquement d'assez grandes analogies.

Comparant le détail des faits aux descriptions qu'en donnent les ouvrages classiques, il nous parut y avoir suffisamment de divergences pour justifier ce travail.

La première de ces observations concerne un malade soigné en clientèle de ville et appartient à MM. Oury et Lévy. La deuxième a été recueillie dans le service de M. Guy Laroche, à l'hôpital Tenon.

M. I. Solomon a bien voulu nous confier également une troisième observation en partie inédite.

Nous voulons remercier ici ceux qui ont si aimablement mis ces documents à notre disposition.

Nous voulons également assurer de notre reconnaissance M. le docteur Oury à qui nous devons à la

fois l'idée de cet ouvrage et maints conseils pour son exécution.

La leucémie lymphoïde paraît, à notre avis, mériter plus d'attention qu'on ne lui en prête actuellement. Son étiologie inconnue, sa pathogénie obscure et son évolution si décevante ont découragé bien des chercheurs; de plus, la rareté de cette affection permet au praticien un nombre minime d'observations directes. Ces faits peut-être suffiraient à expliquer un demi oubli; mais il faut ajouter aussi que la leucémie lymphoïde, presque entièrement au point depuis les travaux de Virchow et d'Ehrlich, est actuellement éclipsée par l'intérêt que suscitent la leucémie aiguë et surtout la lymphogranulomatose. Ces deux affections, en effet, en plus du mérite d'une bien plus grande fréquence, présentent celui d'être dernières venues sur la scène clinique.

Nous n'avons pas la prétention de faire ici œuvre nouvelle; nous ne tenterons pas non plus une description complète de la leucémie lymphoïde, notre expérience et le cadre de cet ouvrage nous l'interdiraient.

Après un rapide exposé de la forme lymphadénique banale et de la forme splénique pure, notre but sera simplement de rapporter deux observations inédites qui présentent à nos yeux le mérite de différer quelque peu des tableaux classiques; nous nous

proposerons d'examiner si la classification actuellement admise répond entièrement aux faits.

Nous nous efforcerons ensuite de donner une idée des résultats qu'on peut attendre de la radiothérapie; et nous nous réserverons finalement d'exposer en ce qui concerne le pronostic, les réflexions que nous ont suggéré l'évolution de nos deux cas et la lecture des communications contemporaines.

Historique

L'histoire de la leucémie lymphoïde constitue dans la littérature médicale, l'exemple assez rare d'une affection dont l'individualisation rapide et pleine de promesses, ne fut guère suivie que de progrès médiocres.

Nous sommes encore dans l'ignorance complète de son étiologie et de sa pathogénie intime ; le traitement que nous lui opposons est souvent bien inefficace, et cependant la plupart des notions que nous avons sur cette maladie sont déjà vieilles de près d'un siècle.

C'est, en effet, en 1832 que Hogdkin, groupant sept observations, jugées aujourd'hui bien dissimilables, inaugure l'ère clinique par une description précise.

De son côté, Donné (1844) étudie avec détail le sang leucocythémique. Il remarque l'abondance des éléments blancs ; il incline à penser que ce sont bien des cellules semblables à celle du sang normal et non pas des globules de pus. Malheureusement, il en reste

là, ne rattachant ces faits à aucune lésion viscérale, perdant ainsi le fruit d'une découverte qu'il avait effleurée.

John Hughes Bennett, un an plus tard, en octobre 1845, voit, le premier, la question dans son ensemble et publie « deux cas de maladie avec hypertrophie de la rate, où la mort était survenue par suite de matière purulente dans le sang ».

Mais c'est à Virchow que l'on doit, la même année, une observation exacte au double point de vue clinique et hématologique. Sous le nom de « Weisses Blut », qu'il abandonne plus tard pour celui de « Leukämie », (transformé par Leudet en leucémie), il individualise cette nouvelle maladie. Il reconnaît que la « matière purulente » signalée par son confrère anglais n'est autre chose qu'une énorme quantité de leucocytes. Peu de temps après, il scinde cette affection en deux formes: la leucémie avec grosse rate, « forme liénale », s'accompagnant de globules blancs granuleux dans le sang ; la leucémie avec gros ganglions, « forme adénique », montrant dans le sang des petits globules blancs à gros noyaux.

Une nouvelle étape, celle de l'étude anatomo-pathologique est marquée du nom de Neumann qui, en 1869 montre la participation de la moëlle osseuse dans le processus leucémique.

Pendant ce temps, les observations se multiplient, et, sous le syndrome d'hypertrophie ganglionnaire décrit par Virchow, viennent se grouper les

affections les plus diverses. Les adénopathies chroniques d'origine tuberculeuse et syphilitique y trouvent asile en compagnie des lymphogranulomatoses et des lymphosarcomes.

Bonfils, le premier, en 1856, attire l'attention sur ces lymphadénies chroniques dépourvues de modifications hématologiques ; pour elles Conheim crée le nom de *pseudo-leucémies*, mais c'est à Trousseau que l'on doit d'avoir éliminé du cadre leucémique ce groupe hétérogène qu'il englobe sous la désignation d'« *adénie* ».

En 1891, l'application si féconde que fait Ehrlich des colorants d'aniline à l'hématologie, n'est pas sans avoir un grand retentissement sur l'étude des leucémies. L'observation des modifications sanguines ainsi rendue plus facile et plus précise consacre la distinction créée par Virchow. Mais, parallèlement au déplacement de l'intérêt, la nomenclature passe du plan clinique au plan hématologique, et substitue aux termes « *liénale et adénique* » ceux de « *myéloïde et lymphoïde* ».

Dès 1882 Ebstein avait isolé une forme particulière de leucémie, se distinguant de la symptomatologie habituelle par une évolution rapide et fébrile ; plus récemment, les travaux de Fraenkel et P. E. Weil, basés sur l'observation clinique et hématologique, ont permis de caractériser cette troisième variété, la *leucémie aiguë*.

L'œuvre contemporaine après une étude détail-

lée, s'est bornée à isoler des formes cliniques, suivant la prédominance de tel symptôme, soit clinique, soit hématologique. Ainsi sont nées, d'après les modifications leucocytaires quantitatives, les formes *sub-leucémiques* et *aleucémiques*. Ainsi ont été recréés les chaînons qu'avait rompus Trousseau et qui relie aux leucémies classiques, le groupe confus de son « adénie ».

La leucémie lymphatique classique

La leucémie lymphatique est caractérisée par l'hyperplasie du tissu lymphoïde se traduisant par une hyperleucocytose avec prédominance d'éléments à type lymphocitaire.

Il existe une riche symptomatologie clinique, tous les points de l'organisme adulte où se trouve du tissu lymphoïde pouvant être touchés. Mais, par contre, l'hématologie est monotone, la prolifération anormale ne portant habituellement que sur un seul élément : le lymphocyte.

Étiologie. — De fréquence beaucoup moindre que la leucémie myéloïde (3 à 4 fois moins) cette affection est aussi obscure quant à son étiologie. On relève les mêmes causes favorisantes : le *sexe*, car elle est indiscutablement plus fréquente chez l'homme (75 % des cas sont masculins d'après la statistique de Warde portant sur 84 cas), l'*âge*, les courbes remarquablement identiques de Warde et Isaacs montrent

une très grosse prédominance entre 45 et 55 ans. Cependant, cette affection peut s'observer aussi bien chez le vieillard que chez l'enfant.

L'étiologie est inconnue; on a accusé tour à tour la tuberculose, la syphilis et le paludisme.

Symptomatologie. — Le début de la leucémie lymphoïde est presque toujours insidieux. Il se manifeste par des signes généraux d'allure assez banale; c'est de fatigue que se plaignent les malades, d'une asthénie profonde s'accompagnant d'amaigrissement, et souvent, mais non toujours, de pâleur. Parfois, ce sont des troubles digestifs que l'on note, mais fréquemment, ces symptômes sont passés inaperçus, et c'est pour une tuméfaction ganglionnaire que le sujet vient consulter.

Etat. — Ce signe révélateur sera aussi le signe essentiel de la période d'état. Peu à peu, les groupes ganglionnaires sont touchés et l'hypertrophie de leurs éléments s'accroît; manquant rarement sous les maxillaires, au cou, dans les aisselles, l'adénopathie est souvent moins marquée dans les régions inférieures du corps.

Evidente à l'inspection, cette tuméfaction des groupes atteints montre, à la palpation, des éléments dont la dimension peut varier depuis celle d'une noix, jusqu'à celle d'un œuf de poule ou d'une mandarine. Peu indurés, indolores, n'adhérant pas à la

peau, ces ganglions ne s'accompagnent que d'une périadénite modérée.

Cette adénopathie aisément perceptible pour les groupes superficiels, s'étend également aux régions profondes. Le palper abdominal pourra révéler la présence de grosses masses ganglionnaires, prévertébrales ou iliaques ; l'hypertrophie des groupes médiastinaux et mésentériques se traduira souvent par une riche symptomatologie due à la compression des organes voisins.

Partout où il existe le tissu lymphoïde est susceptible de s'hypertrophier ; c'est ainsi qu'il est fréquent d'observer la tuméfaction des amygdales, du tissu adénoïde pharyngien et rétro-lingual. L'augmentation de volume du thymus peut être la cause d'un syndrome de compression médiastinale.

La rate est ou non hypertrophiée (P. E. Weil).

Le foie est modérément gros, souvent de dimension normale et parfois même, un peu petit.

L'envahissement de la peau par des leucémies est un phénomène fréquent (Audry) ; il s'agit soit de manifestations générales, telles que du prurigo, ou de l'eczéma, soit de lymphomes cutanés de dimension et de topographie variables.

On a signalé l'hypertrophie des glandes salivaires et lacrymales, et parfois, des testicules.

Les organes sensoriels peuvent être intéressés par l'infiltration lymphomateuse ; les lésions les plus

fréquente sont : l'otite labyrinthique avec surdité et la rétinite hémorragique.

Evolution. — A la période d'état, les signes généraux s'aggravent peu à peu.

L'appétit se perd. Il apparaît souvent une diarrhée paroxystique ou continue, en rapport avec la prolifération du tissu lymphoïde intestinal ; ce signe, parfois très intense, peut également être précoce, parfois même révélateur de l'affection.

Parallèlement à ces troubles digestifs, l'état général décline, les forces diminuent, l'anémie se déclare ; le sujet d'une pâleur cireuse se plaint de sueurs fréquentes.

L'évolution se poursuit ainsi en s'aggravant, la durée moyenne ne dépasse guère 3 à 4 ans, fréquemment moins. Par contre, on a signalé parfois des rémissions spontanées pouvant être parfois de longue durée (plusieurs années).

Souvent, la période terminale est marquée par une recrudescence des symptômes, une véritable allure aiguë de la leucémie, avec fièvre, purpura et tendance aux hémorragies ; ces derniers signes cependant sont en général bien moins prononcés qu'au cours de la leucémie myéloïde, et surtout de la leucémie aiguë.

Fréquemment aussi, chez ces débilités, une affection intercurrente abrège l'évolution. La fièvre s'allume et une infection surajoutée amène la mort par pneumonie, érysipère ou phlegmon. Souvent, c'est

une tuberculose qui vient se greffer et certains y ont vu un argument en faveur d'une étiologie bacillaire de la leucémie lymphoïde.

Hématologie. — Le sang présente à l'examen direct une teinte pâle, même pyoïde (Weises Blut de Virchow). Une goutte de sang qu'on laisse tomber dans vingt gouttes d'eau distillée donne une teinte opalescente, caractéristique de toute leucémie (Sabrazès).

La leucémie lymphatique se traduit par une double modification hématologique portant sur la série blanche : la multiplication anormale des leucocytes, la prédominance d'une seule espèce, le lymphocyte.

L'hyperleucocytose est en moyenne un peu inférieure à celle de la Leucémie Myéloïde, cependant, les chiffres de 500.000 sont fréquemment atteints ; nous apportons même dans une de nos observations le chiffre record de 1.060.000. Il est fréquent de trouver beaucoup moins (20.000 à 50.000). Ces chiffres étant relativement bas et l'hypogloburie étant elle-même peu marquée le rapport des leucocytes aux hématies reste assez faible $1/50^e$, $1/200^e$, bien inférieur à celui que l'on observe au cours de la leucémie myéloïde. C'est donc surtout l'examen qualitatif qui aura de l'importance.

L'examen d'un étalement de sang de Leucémie Lymphatique montre un pourcentage de lymphocy-

tes dépassant 75 %, atteignant fréquemment 95 % parfois même 99 %.

Au cours de la forme véritablement classique, on observe surtout la modalité petite du lymphocyte. C'est un élément de dimension à peu près semblable à celle des hématies, dont le noyau apparaît très coloré, bien arrondi, dense, à réseau chromatinien, serré et dépourvu de nucléole. Il s'entoure d'un mince halo protoplasmique assez fortement basophile dans lequel les granulations azurophiles sont bien plus rares qu'à l'état normal.

Fréquemment, il s'agit d'un élément un peu plus grand dont le noyau est moins fortement coloré, intermédiaire entre le lymphocyte vrai et le lymphoblaste.

Les mononucléaires moyens ou grands sont en nombre restreint dépassant rarement 10 %.

L'examen des lames montre en outre des noyaux isolés, déformés ou effilochés, vraisemblablement débris de cellules en histolyse.

Il existe en nombre plus ou moins restreint des éléments normaux de la série myéloïde : les polynucléaires. Le nombre de ces leucocytes n'est pas seulement très faible dans la formule leucocytaire (de 5 à 0,5 %) mais également diminué au point de vue quantité absolue. Ceci semble prouver que d'une manière ou d'une autre, la prolifération lymphocytaire étouffe la production des autres globules blancs (Rieux).

Le taux d'hémoglobine est assez variable, mais en général inférieur à la normale.

Le nombre des globules rouges reste assez voisin de la normale, oscillant entre 3 et 4.000.000. Il s'abaisse notablement au cours des complications et de la phase terminale ; à ce moment, on peut noter des chiffres analogues à ceux de l'anémie pernicieuse ; même dans ces conditions, l'apparition d'éléments nucléés est assez rare.

Les plaquettes sont généralement peu nombreuses. (Minot et Buckmann).

Formes cliniques de la leucémie lymphoïde

Ainsi que nous l'avons vu dans la description rapide qui précède, la leucémie lymphatique est caractérisée par l'hyperplasie du tissu lymphoïde partout où il existe.

Suivant la prédominance de cette hypertrophie sur tel ou tel organe, la maladie revêtira des aspects spéciaux qui sont autant de formes cliniques.

C'est ainsi que, dans la lymphadénie leucémique banale, l'atteinte plus marquée des groupes ganglionnaires profonds pourra caractériser :

1° *Une forme médiastinale* s'accompagnant d'une riche symptomatologie due à des compressions vasculo-nerveuses ; elle se traduira par de la dyspnée, de la dysphonie ou de la dysphagie ; l'œdème en pèlerine de Stokes a même parfois été signalé.

2° *Une forme mésentérique* au cours de laquelle l'ascite est d'observation fréquente.

Le tissu lymphoïde, normalement en activité

chez le fœtus ou l'enfant, peut également s'hyperplasier et l'on pourra distinguer :

3° Une forme cutanée assez fréquente revêtant surtout trois aspects cliniques :

a) Les lymphomes cutanés (Nanta) véritables petits nodules sous-cutanés dont la dimension varie de celle d'un pois à celle d'une noix. Observés le plus souvent au front ou le long des maxillaires, ces formations peuvent, par leur extension, caractériser une *leucémie cutanée universelle*.

Il existe également une forme plus fruste à lymphomes cutanés miliaires. La localisation à la face ou aux membres peut donner l'aspect léontiasique ou éléphantiasique.

b) Les leucémides (Andry) manifestations plus générales à allure d'exanthème, de folliculite ou d'eczéma, mais, en général, dominées par un prurit intense et continu.

c) Les erythrodermies (Nicalan) érythèmes étendus et tenaces s'accompagnant souvent de desquamation et de prurit.

4° Une forme intestinale caractérisée anatomiquement par une hyperplasie siégeant au niveau des follicules intestinaux et des plaques de Peyer ; elle se traduit cliniquement par une diarrhée intense et rebelle parfois accompagnée d'entérorragies. Ce signe peut être initial et dominer toute l'évolution.

5° Une forme amygdalienne (Stoker) marquée par une hypertrophie parfois considérable des amygdales, du tissu adénoïde pharyngien et rétro-lingual et pouvant se compliquer de nécrose.

6° Une forme hépatique au cours de laquelle on observe une hypertrophie très marquée du foie; l'organe est alors le siège d'une infiltration lymphomateuse considérable. Pour certains, il y aurait surtout des troubles de stase. Il existe, en général, peu de signes fonctionnels (Letuelle) sinon parfois un léger ictère.

Les formes rénales, thymiques, testiculaires et pulmonaires dues à une infiltration lymphoïde anormale de ces organes sont moins fréquentes.

Plus intéressante, malgré son extrême rareté, est la forme de leucémie lymphoïde sans adénopathie ni splénomégalie (Aubertin). Cette forme, uniquement révélée par des troubles généraux et des signes hématologiques, trouverait son explication dans une sclérose préalable des ganglions et de la rate. On n'en possède d'ailleurs que fort peu d'observations dont certaines sont peut-être discutables (cas de Reh).

Paradoxe également, mais plus fréquente, est la forme splénique pure que nous étudierons d'une manière plus détaillée.

Forme splénique pure

La forme splénique pure est une forme paradoxale s'opposant à la forme classique de la leucémie lymphatique ; en effet, contrairement au tableau habituel, qui montre une tuméfaction ganglionnaire considérable et, parmi d'autres signes secondaires, une hypertrophie très modérée de la rate, on observe dans cette forme particulière, une lymphadénie minime, mais par contre une rate très grosse, parfois énorme.

C'est à Blache, en 1856, que paraît être due la première description de ce type ; il est considéré d'abord comme rarissime, au point que Ménétrier et Aùbertin, en 1906, écrivent : « Cette forme est tellement exceptionnelle que l'on peut presque la négliger en pratique » ; cependant les observations sont devenues plus fréquentes, et l'on en retrouve aisément une trentaine de cas dans la littérature ; Priou dans sa thèse, rassemblait 17 observations de ce genre.

Le début de l'affection remonte à plusieurs formes classiques, se traduit par un amaigrissement et

une asthénie progressifs. Parfois cependant, il peut y avoir initialement une gêne et un syndrome douloureux en rapport avec l'hypertrophie splénique.

Le premier signe clinique appréciable, est l'augmentation progressive de la rate. Augmentation évoluant pendant quelques mois, ou même durant une ou deux années ; augmentation telle que cet organe peut devenir énorme, mesurant une trentaine de centimètres dans tous ses diamètres. C'est au cours de ces formes de Leucémies Lymphatiques que l'on a observé les plus formidables splénomégalias, bien supérieures à celles qui sont classiques au cours de la Leucémie Myéloïde ou du Paludisme. Pareillement hypertrophié, cet organe quitte sa loge, descend dans l'abdomen, où non seulement il occupe toute la moitié gauche, mais atteint parfois l'arcade crurale droite.

A la palpation cette rate se montre élastique et dure, elle est peu douloureuse à la pression. La périsplénite est rarement marquée et la mobilité conservée dans la mesure où le permet le volume de l'organe.

Les *ganglions* dans cette forme, présentent un minimum de tuméfaction (Naegeli) ; parfois cette hypertrophie se localise à un seul groupe ; les éléments d'ailleurs en sont petits, dépassant rarement la grosseur d'une noisette. Fréquemment, cette hypertrophie est inexistante et les groupes palpables paraissent indemnes (obs. d'Aubertin et Hébert).

L'hyperplasie du tissu lymphoïde dans les ré-

gions intestinales et amygdalienne est minime, souvent absente.

Le foie est parfois un peu augmenté de volume, jamais énorme (Hayem et Lion, Widal et Merklen); il est souvent normal et même un peu petit (Touraine).

On a signalé de l'ascite et des œdèmes. Ces troubles sont en général dus à une compression splénique, parfois à des lésions rénales.

L'évolution de cette forme, également, a sa particularité. Si elle se termine par la mort, ainsi que toute Leucémie Lymphoïde, du moins cette échéance paraît-elle en général plus éloignée. La durée totale, assez difficile à apprécier, étant donné l'incertitude concernant la date du début, paraît être de 5 à 6 ans. Longtemps l'état général se maintient bon, ou tout au moins satisfaisant; il existe rarement de la fièvre. Les rémissions sont assez fréquentes et parfois de longue durée (plusieurs années).

Cependant la splénomégalie est en général progressive; spontanément ou au cours d'une affection intercurrente, elle peut régresser, mais cette amélioration n'est que passagère; une fonte rapide peut également survenir au cours d'une poussée terminale.

La mort est la conséquence de la cachexie, d'escharres, de broncho-pneumonie ou d'autres affections intercurrentes.

En somme ce tableau est presque celui de la Leucémie Myéloïde, et seule l'hématologie permet de porter le diagnostic exact.

L'hématologie ne diffère pas essentiellement de celle des formes classiques.

L'anémie est variable, assez faible en général, entre 3.500.000 et 4.000.000. Elle s'accroît au cours des complications et à la période ultime.

Les leucocytes sont en nombre élevé, souvent supérieur aux chiffres de la forme banale. 682.000 (Widal et Merklen), 687.000 (David et Desplats). Pourtant on note parfois des leucocytoses moyennes ou même presque normales (16.200 dans un cas rapporté par Bécclère).

Cependant, la formule leucocytaire paraît répondre à deux types bien tranchés signalés par Touraine, l'un à lymphocytes, l'autre à mononucléaires. Il y aurait peut-être lieu de scinder cette forme suivant son hématologie. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce sujet.

OBSERVATION I

(Due à l'obligeance de MM. Oury et Lévy)

M. Schal..., il s'agit d'un malade âgé de 68 ans, de nationalité turque, exerçant la profession de diamantaire.

Le sujet vient à la consultation se plaignant d'un état général déficient traduit par un amaigrissement marqué et une grande lassitude.

Le début de l'affection remonte à plusieurs mois, époque où, se sentant anormalement fatigué, le malade, après consultation, fait pratiquer un examen chimique du sang. On trouve 0 gr. 80 d'urée et un taux de cholestérine un peu élevé ; un régime hypoazoté est institué.

Il existe dès cette époque une adénopathie sous-maxillaire légère dont on attribue l'origine à des caries dentaires.

On apprend à l'interrogatoire que le malade a contracté la syphilis il y a environ 15 ans. Le traitement a été énergique dès le début, continué avec persévérance et régularité ; une série de *Bismuth* est d'ailleurs en cours au moment de l'examen.

On relève également une pleurésie de date ancienne et une sciatique plus récente. Par contre,

aucun antécédent de paludisme. Le malade est très affirmatif sur ce point.

Examen, 23-2-30. — A l'examen on se trouve en présence d'un homme manifestement anémié, dont les conjonctives sont pâles et les tissus décolorés.

Très maigre, le sujet dit avoir perdu du poids de manière rapide et considérable. Il se plaint en outre d'une asthénie très marquée.

Evidente à l'inspection, l'adénopathie se traduit au toucher par des masses de la dimension d'une noisette, de consistance ferme, à peu près indolentes, ne s'accompagnant pas de périadénite.

On la trouve dans la région sous-maxillaire, le long du trajet de la carotide et dans le creux axillaire bien qu'un peu moins marquée. Les aines sont légèrement envahies également, avec prédominance à droite.

La rate est très grosse, facilement accessible, descendant jusqu'au niveau de l'ombilic ; elle est ferme, mobile et indolente.

Le foie est également très augmenté de volume, venant aussi en contact avec la ligne horizontale passant par l'ombilic, son bord est lisse, régulier, non induré.

On trouve à l'examen de l'appareil pulmonaire un murmure vésiculaire diminué à la base gauche, ne s'accompagnant ni de souffle, ni de râles et confirmant la relation d'une pleurésie ancienne.

Le cœur est normal, la tension artérielle est de 14-9 mesurée au Vaquez.

Le tube digestif est également normal, pas de tuméfaction amygdalienne. Le malade ne signale pas de diarrhée.

Les réflexes oculaires réagissent normalement, de même que les réflexes achillaires et cutanés. Par contre, si le rotulien est normal à gauche, il est aboli de manière totale et constante à droite.

Nous ajouterons que les urines étaient normales et que le sujet n'a jamais présenté ni prurit, ni température.

Le malade est soumis à l'Hépatrol et un examen hématologique est demandé.

Celui-ci, en date du 14-3-30, montre :

G.R. = 4.200.000 G.B. = 27.000
Azotémie = 0 gr. 60

Polynucléaires neutrophiles. 25

» éosinophiles. 0

» basophiles... 0

Formes de transition 3

Grands mononucléaires 2

Moyens mononucléaires 14

Lymphocytes 56

A la suite de cet examen, le diagnostic de lymphadérie sub-leucémique est porté et l'on institue un traitement radiothérapique.

Le 2-5-30. — Le malade est revu après huit séan-

ces de radiothérapie. L'état général est un peu meilleur. La rate a diminué considérablement, elle est encore percutable mais ne peut être palpée. De même les ganglions ne sont plus perceptibles. Par contre, le volume du foie n'a subi aucune modification. Une nouvelle numération globulaire donne les résultats suivants:

G. R.	= 4.150.000	G. B.	= 12.100.
Azotémie	= 0 gr.		80
Polynucléaires neutrophiles.		37	
» éosinophiles.		0	
» basophiles....		0	
Formes de transition		1	
Grands mononucléaires....		4	
Moyens mononucléaires....		16	
Lymphocytes		42	

Au bout de 11 séances radiothérapiques, le malade passe en province les vacances de Pâques. A ce moment, il prétend avoir eu froid et contracté un rhume. Un amaigrissement très marqué survient, accompagné d'une grande asthénie.

Le 17-5-30. — Aucun changement notable n'est observé, la rate et les ganglions n'ont pas augmenté de volume. Aucune modification stéthacoustique malgré une toux persistante.

Un examen radioscopique est pratiqué. Il montre des champs pulmonaires normaux, une aorte un peu large, pas de masse ganglionnaire médiastinale.

Il est prescrit :

De l'Extrait de Foie.

De l'Hépatrol, du Pancrinol.

Le 10-7-30. — Le malade a reçu en tout quinze séances de traitement par les rayons.

Il se plaint de toux et de dyspnée. A l'examen, on trouve une matité franche de la base droite, un murmure vésiculaire diminué, mais pas de souffle.

Un examen hématologique montre :

G.R. = 4.300.000.

G.B. = 8.800.

Polynucléaires neutrophiles. 59

» éosinophiles. 1

» basophiles... 0

Formes de transition 1

Grands mononucléaires.... 2

Moyens mononucléaires.... 4

Lymphocytes 33

Le 17-7-30. — Le malade se plaint de dyspnée très intense. A droite on trouve des signes d'épanchement nets (matité, abolition des vibrations et du murmure vésiculaire).

Une radio confirme les signes liquidiens et une ponction évacue 2 litres d'un liquide blanchâtre d'aspect chilleux où l'examen cytologique montre 85 % de lymphocytes.

La mort survient le 23-7-30.

OBSERVATION II

(Recueillie dans le service de M. le D^r Guy-Laroche).

Mme Ro..., 56 ans, sans profession, entrée dans le service en mai 1930.

C'est à la suite d'une grippe (congestion pulmonaire) survenue en mars, que la malade, jusqu'alors bien portante, se plaint d'une grande lassitude, elle dit être apathique « sans aucune force ».

Elle n'accuse aucun trouble fonctionnel, mais constate un amaigrissement prononcé (actuellement 10 kgs depuis février). Cependant l'appétit est parfaitement conservé.

Inquiété par cette asthénie, le sujet consulte un médecin. Celui-ci découvre une grosse rate, un gros foie, une tuméfaction ganglionnaire généralisée; il porte le diagnostic de Leucémie Lymphoïde à la suite d'un examen de sang qui montre une hyperleucocytose formidable et presque uniquement lymphocytaire. La malade est envoyée à l'hôpital Tenon en vue d'un traitement radiothérapique.

Antécédents. — On ne relève d'autre maladie antérieure qu'une crise de rhumatisme polyarticulaire non fébrile, survenue au moment de la ménopause il y a dix ans. En mars 1930 une grippe (?) à localisation pulmonaire s'accompagnant de toux et d'expectoration, assez rapidement guérie. Cependant depuis un

an la malade note une gêne et parfois de légères douleurs dans le côté gauche de l'abdomen et du thorax.

Au moment de son entrée à l'hôpital, la malade présentait la formule hématologique suivante :

Globules rouges	2.300.000
Globules blancs	1.060.000
Hémoglobine.. 80	Valeur globulaire.. 1,42
Polys. neutrophiles	1
Polys. éosinophiles	0,5
Lymphocytes	62
Moyens monos.	7
Grands monos.	0,5
Noyaux isolés à bords déformés	29
Légère anisocrytose, pas de Poïkylocitose.	

Examen, 20-5-1930. — Il s'agit d'une malade pâle, anémique, amaigrie.

On note une adénopathie du groupe sous-maxillaire et de la chaîne carotidienne. Dans le creux axillaire et surtout dans la région inguinale, elle est moins marquée.

Les ganglions sont assez durs, de la dimension d'une noisette, ils sont indolents et ne s'accompagnent pas de péri-adénite.

Les amygdales sont normales.

La rate est très grosse. Son pôle inférieur parvient entre la crête iliaque et l'ombilic. Elle est de consistance assez dure, mobile et non douloureuse.

Le foie également tuméfié, descend de quatre travers de doigt au-dessous du bord costal; cependant son bord supérieur paraît légèrement abaissé.

A l'auscultation du cœur, on entend un souffle systolique à la base, mais paraissant avoir son maximum dans la région mésocardiaque (souffle anémique?)

La tension artérielle est de 16—9 au Vaquez.

L'examen pulmonaire ne révèle rien d'anormal.

Les réflexes tendineux et oculaires sont normaux. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

Un examen ophtalmologique montre une petite hémorragie du fond d'œil droit.

Il n'existe aucun signe de kyste hydatique ou de parasitisme intestinal.

4-10-1930. — Quarante-cinq séances de radiothérapie ont été pratiquées. Le traitement est suspendu, car on observe une grosse anémie, la malade est mise à l'hépatrol. A ce moment l'examen hématologique montre :

Globules rouges 1.680.000

Globules blancs 8.000

Hémoglobine 45 %

Polys. neutrophiles 56

Polys. éosinophiles 6

Grands monos. 15

Moyens monos. 9

Lymphocytes 14

14-11-1930. — La rate a presque complètement regressé Il n'y a plus de ganglions perceptibles. Le foie par contre reste augmenté de deux travers de doigt. Un nouvel examen du sang donne le résultat suivant :

Globules rouges	3.350.000
Globules blancs	4.500
Hémoglobine	65 %
Polys. neutrophiles	38
Polys. éosinophiles	18
Grands monos.	15
Moyens monos.	9
Lymphocytes	30

Actuellement la malade se considère comme guérie Son état général est excellent; la rate est encore percevable sur plusieurs travers de doigt mais n'est plus palpable.

Un examen hématologique pratiqué le 31-3-1931 montrait :

Globules rouges	5.100.000
Globules blancs	6.000
Hémoglobine	85 %
Valeur globulaire	0,83
Polynucléaires neutrophiles...	57
Polynucléaires éosinophiles..	11
Lymphocytes et moyens mo-	
nos	26
Grands mononucléaires	6

Résumé des Observations

OBSERVATION I. — Elle concerne un homme de 68 ans, syphilitique depuis 15 ans, mais soigné énergiquement et de manière continue.

Examen clinique. — Malade pâle et amaigri; trois signes se dégagent, d'intensité et d'importance à peu près égales :

L'Adénopathie classique mais modérée, la Splénomégalie, l'Hépatomégalie

Examen hématologique. — Au point de vue hématologique c'est une sub-leucémie : On note :

G.B. = 27.000

Polynucléaires .. 25

Mononucléaires .. 75

G.R. = 4.200.000

Traitement et évolution. — Radiothérapie pénétrante, 15 séances.

Guérison au double point de vue des signes physiques et hématologiques (la rate et les ganglions sont normaux, le sang au point de vue quantitatif et qualitatif est normal), cependant l'hépatomégalie demeure.

Mais l'état général décline après une courte amélioration. Il survient un épanchement pleural chyloforme et la mort a lieu cinq mois après le premier examen.

OBSERVATION II. — Elle concerne une femme âgée de 56 ans sans antécédents importants.

Examen clinique. — Malade asthénisée et amaigrée, chez laquelle on note une adénopathie d'intensité moyenne, une splénomégalie marquée, un foie nettement hypertrophié.

Examen hématologique. — Hyperleucocytose formidable avec lymphocytose.

G.B. = 1.060.000

Polynucl. . . 1,5

Mononucl. . . 98,5

G.R. = 2.400.000

Traitement et évolution. — Radiothérapie pénétrante, séances multiples (45).

Disparition des ganglions, régression marquée de la rate et, moins prononcée du foie.

La formule hématologique est redevenue parfaitement normale aux points de vue qualitatif et quantitatif. (Cependant éosinophilie très marquée).

Commentaires

Les deux observations que nous avons rapportées présentent une ressemblance clinique assez grande, tout en ne répondant pas à la description de la forme classique de la Leucémie Lymphoïde.

L'Adénopathie, aisément perceptible, ne constituait nullement le signe dominant. Beaucoup plus importantes, paraissaient, au palper, la splénomégalie surtout, mais aussi l'hépatomégalie. Si les signes généraux et la tuméfaction ganglionnaire pouvaient faire penser à une lymphadénie, la constatation d'une aussi grosse rate aurait volontiers orienté le diagnostic vers la Leucémie Myéloïde; seul, l'examen hématologique pouvait préciser qu'il s'agissait de la variété lymphoïde.

Si nos malades réalisaient un aspect clinique bien semblable, par contre, leur hématologie montrait deux modalités extrêmes.

En effet, le premier cas est une sub-Leucémie ainsi que le montre le chiffre total de 27.000 globules blancs. La prédominance lymphocitaire est certaine, mais il existe cependant 25 % de polynucléaires.

Tout autre est la deuxième observation. La Leucémie est ici vraiment impressionnante, 1.060.000 globules blancs, chiffre que nous ne croyons pas avoir été encore observé au cours de la Leucémie Lymphatique. L'examen y montre un taux lymphocytaire énorme, 98,5 %. Il s'agit d'un élément un peu plus volumineux que le lymphocyte classique; le noyau est moins fortement teinté, mais sphérique et sans nucléoles; le protoplasma se montre peu étendu mais nettement basophile et dépourvu de granulations azur.

L'Adénopathie, très modérée, surtout dans la première observation, est à rapprocher de l'âge du sujet (68 ans); ce développement minime des ganglions peut en effet être expliqué par leur sclérose; malheureusement ceci n'a pu être confirmé, l'autopsie n'ayant pas été pratiquée. Il est certain que la plupart des cas de « forme splénique pure » ont été observés chez des individus d'âge avancé ou dont les ganglions avaient subi l'action sclérosante d'une affection antérieure (Touraine); cependant, un cas récent montre que cette pathogénie n'est pas toujours en cause (Debre, Lamy et Busson).

Le traitement radiothérapique a eu dans les deux cas un résultat symptomatologique des plus intéressants. La rate et les ganglions ont rétrocedé complètement. Le foie, par contre, n'a été que peu modifié, sans que nous puissions expliquer cette particularité.

La formule hématologique est redevenue normale, non seulement au point de vue quantitatif, mais également au point de vue qualitatif, chose rarement observée dans les cas de Leucémie Lymphoïde (A. Clerc).

Une éosinophilie prononcée s'est manifestée au cours du traitement dans le deuxième cas; elle a persisté depuis; nous y voyons un signe excellent au point de vue du pronostic. Nous nous réservons d'ailleurs de revenir sur ce sujet ultérieurement.

L'évolution de nos deux malades fut aussi différente que — l'était leur hématologie. Chez le premier, un épanchement pleural a succédé à une courte période de bien-être; il est mort cinq mois après l'examen initial. La seconde, considérablement améliorée, a repris une vie normale; elle est parfaitement bien portante actuellement.

Classification

Si nous ne voulons pas entrer dans le détail des formes cliniques accessoires, basées sur les localisations diverses de l'hyperphasie lymphoïde, nous voyons que la Leucémie Lymphatique est représentée par deux types bien nettement déterminés.

La forme classique ou forme adénique d'une part, dans laquelle l'hypertrophie ganglionnaire est fondamentale; les autres symptômes sont inconstants et accessoires.

La forme « splénique pure » d'autre part constitue un tableau clinique inverse de celui qui précède. C'est la splénomégalie ici qui prime tout : elle est énorme, elle est presque monosymptomatique. On a inclus dans cette forme une variété peu connue : la Leucémie à monocytes qui nous paraît mériter une description spéciale.

Entre ces deux types dissemblables, type adénique et type splénique, nous essaierons de montrer qu'il y a un terme de liaison nécessaire, une forme intermédiaire d'observation fréquente.

Dans les relations de types spléniques purs de la Leucémie Lymphoïde, Touraine a montré qu'il y

avait deux variétés nettement séparées au point de vue leucocytaire : une forme où l'élément prédominant est le lymphocyte vrai d'Ehrlich, une autre où l'on observe principalement une prolifération de mononucléaires (mononucléaires clairs de Lion et Perret).

Schilling, puis Merklen et Wolf en France, reprenant l'étude de cette dernière variété en ont rapproché certains cas atypiques de leucémies, où l'élément prédominant était le type dit « de transition ». Identifiant, ainsi que le veut l'opinion actuellement admise, ces éléments aux monocytes, ils ont montré l'existence d'une entité nouvelle : « la *Leucémie à monocytes* » ; elle présenterait non seulement une hématologie spéciale, mais également une allure clinique particulière. Voici rapidement la description qu'en donnent ces auteurs.

Au point de vue clinique, un signe est constant, c'est la splénomégalie ; toujours très prononcée, elle peut être énorme. La périsplénite est marquée, limitant la mobilité de l'organe.

L'hépatomégalie est également constante.

L'hypertrophie ganglionnaire par contre, toujours très modérée en intensité, est fréquemment inexistante.

L'évolution est assez particulière dans son détail. La tuméfaction de la rate et du foie se fait en général par étapes ; aussi l'aspect clinique du malade peut-il varier suivant la date d'examen.

Deux particularités sont caractéristiques : la fré-

quence de poussées aiguës fébriles et la tendance très marquée aux hémorragies, ce dernier signe étant surtout important.

L'Hématologie permet de faire le diagnostic alors que les signes précédents n'ont pu donner qu'une présomption.

La leucocytose est relativement basse; le chiffre de 100.000 globules blancs est rarement dépassé et les sub-leucémies sont fréquemment observées.

La proportion de monocytes dans le total général est toujours beaucoup moins élevée que ne l'est celui des lymphocytes au cours de la forme classique; la moyenne habituelle est de 40 à 60 %. Les granulocytes par contre sont en général assez nombreux; au lieu de figurer dans le total pour 1 ou 5 % comme il est habituel de l'observer, il n'est pas rare d'en trouver un chiffre égal à celui des monocytes.

L'élément prédominant, le *monocyte*, correspond au mononucléaire d'Ehrlich; il englobe également la forme dite « de transition ».

Ces éléments mesurent en moyenne 15 μ cependant leur dimension peut varier de 12 à 25 μ .

Le noyau apparaît volumineux, assez peu coloré par comparaison avec celui du lymphocyte; il est constitué par un fin écheveau chromatinien pouvant se disposer en grumeaux, mais souvent en striations délicates, sans nucléoles ni espaces clairs (Rieux). Ce noyau peut être sphérique, souvent il paraît un peu déprimé à l'un de ses pôles, cette dépression en s'accroissant peut lui donner un aspect réniforme et

même simuler la lobulation. Au cours des cas à évolution rapide, on observe parfois un aspect spongieux caractéristique (Ferrata).

Le protoplasma est très faiblement basophile (mononucléaires incolores de Hayem); il apparaît gris cendré à la coloration par le Giemsa; en général assez étendu, il contient en quantité variable (parfois considérable) des granulations azurophiles; ces granulations paraissent avoir plutôt la forme de bâtonnets que de grains; elles sont fréquemment plus abondantes en périphérie qu'à proximité du noyau.

Le contour cellulaire présente une grande variété; on peut observer de véritables prolongements pseudo-podiques du protoplasma conférant à l'élément un aspect « *amiboïde* » (Chauffard, Mlle Bernard).

L'*Anémie* est plus marquée qu'il n'est habituel de l'observer au cours des formes classiques. La numération montre en général moins de 2.000.000 globules rouges. Les hématies nucléées sont constantes, de même que l'anisocytose, la poikilocytose et la polychromatophilie.

Quelle sera, dans la classification, la place de cette nouvelle forme? Doit-on en faire une variété de la Leucémie Lymphoïde, ainsi que le veut l'opinion la plus courante, ou doit-on lui conférer l'autonomie que réclament ses auteurs?

Il est certain que cette affection diffère absolument de la forme classique de la Leucémie Lym-

phoïde; l'assimilation qu'on en a faite n'a d'autre cause qu'une ressemblance prononcée avec une forme paradoxale, antérieurement connue : la forme splénique pure.

Cependant, nous avons vu que la Leucémie à monocytes possédait une symptomatologie clinique spéciale, et que son évolution surtout était bien particulière.

Au point de vue hématologique, la tendance actuelle de faire du monocyte un élément autonome d'évolution parallèle à celle des granulocytes et des lymphocytes (Ferrata), plaide également pour l'indépendance de cette affection.

Il n'est pas jusqu'au tissu d'origine de cet élément, le tissu réticulo endothélial, qui ne présente au cours de ces formes de leucémies une hyperplasie parfois très élective.

Il nous paraît donc bien évident qu'il s'agit là d'une affection nettement individualisée qui, jusqu'à présent, a été classée par erreur avec les types « spléniques purs », et qui doit trouver place, sur le même plan, auprès des formes myéloïdes et lymphoïdes de la Leucémie.

Il semble, par conséquent qu'il faille ravir à la forme « splénique pure » nombre d'observations qui, « à la lumière d'un examen plus critique se révèlent être des monocytozes » (Merklen et Wolf). Tels sont les cas signalés par Vincent, Hayem et Lion, par Tournaine, Fontanel et Millischer, Morel, Tapie et Bounhoure. Il est probable qu'il faudrait en joindre d'au-

tres où l'examen hématologique n'a pas été rapporté avec suffisamment de détail.

Même ainsi amputée, cette forme splénique pure, autrefois considérée comme excessivement rare (Ménétrier et Aubertin) est devenue d'observation bien plus fréquente depuis une vingtaine d'années. Il paraît y avoir à cette abondance des cas publiés deux raisons principales : d'une part, l'attention clinique étant attirée sur ces formes, on signale plus facilement des faits qui auparavant pouvaient paraître de classification et d'interprétation malaisée, ou même atypiques sans plus; d'autre part, il semble bien qu'on soit arrivé à en signaler trop.

En effet, la grosse rate, dans cette variété de leucémie, est tellement inattendue qu'elle concentre toute l'attention; on néglige les ganglions et les autres manifestations lymphoïdes. Cette splénomégalie est le fait saillant, non pas tant parce qu'il est unique ou même prédominant parmi les autres symptômes, mais surtout parce qu'il est paradoxal, parce qu'en l'absence d'examen hématologique, il oriente infailliblement le diagnostic vers la *Leucémie myéloïde*.

Mais si l'on ne voit les choses que d'un point de vue parfaitement impartial et objectif, il semble bien que souvent, ce ne soit plus de forme splénique pure qu'il s'agisse, mais simplement de *Leucémie Lymphoïde avec splénomégalie*.

Il est certain que, de nos observations et principalement de la première, nous aurions pu faire

des « types spléniques purs ». Si nous convenons, à l'exemple des Américains, de diviser les splénomégalias en moyennes, grosses et très grosses, celles que nous avons observées se rangent dans la catégorie « grosse ». Les groupes ganglionnaires palpables sont bien hypertrophiés, mais la dimension de leurs éléments ne dépasse pas celle d'une noisette; le reste du tissu lymphoïde paraît être resté indemne. L'hépatomégalie prononcée a été fréquemment signalée dans les descriptions de la forme splénique pure.

Inversement, nous pouvons rapprocher du type auquel répondent nos deux observations nombre de cas publiés comme « Spléniques purs ». Ce qui, à nos yeux, caractérise les deux histoires cliniques que nous avons rapportées, ce sont, nous le répétons, les trois signes d'égale valeur : adénopathie modérée, splénomégalie et hépatomégalie. A la lecture des dix-sept cas rassemblés par Priou dans sa thèse, il en est plusieurs qui, manifestement, présentent une symptomatologie identique. (Ce sont par exemple les observations de Widal et Merklen, de David et Desplats, de Weil et Dufour (2^e observation). Le foie dans ces cas dépasse très largement le rebord costal (8 à 10 cm.). La tuméfaction ganglionnaire est modérée mais réelle. (« Nombreux ganglions de la grosseur d'une noisette », Widal et Merklen).

Du groupe des « formes spléniques pures » dont on a déjà éliminé les monocytoses, il nous paraît logique de soustraire les cas atypiques cités plus haut.

Nous nous proposons de les classer dans une catégorie d'observation fréquente, caractérisée par une tuméfaction hépatique et splénique accompagnée d'une adénopathie modérée.

Nous n'avons pas la prétention de modifier la description classique de la Leucémie Lymphoïde. Elle doit rester la forme « adénique » que l'on connaît depuis la description de Virchow. C'est le type ganglionnaire, accompagné de manifestations lymphomateuses de topographie et d'intensité variables. Le volume du foie, au cours de ces cas, est inconstant, mais en général peu augmenté. Si la rate est rarement de dimension normale, elle est par contre percutable tout au plus.

Un type clinique, de symptomatologie très différente, est constitué par le type splénique pur, au cours duquel la rate est, soit grosse, soit très grosse. L'hypertrophie ganglionnaire est nulle, ou, tout au plus, à peine perceptible. L'Hépatomégalie peu fréquente, reste en général, assez modérée.

Il s'agit là d'une forme excessivement rare, ainsi que l'avaient dit Ménétrier et Aubertin, d'une forme paradoxale, « *pseudo-monocytaire* » de la Leucémie Lymphoïde.

Entre ces deux types bien nettement différenciés, nous estimons qu'il y a lieu d'établir un chaînon, une forme clinique intermédiaire; c'est la forme *spléno-hépatoganglionnaire* dont la description est à peu de

chuse près, celle des malades de nos deux observations.

Les signes spléniques, hépatiques et ganglionnaires y sont constants et d'importance égale; la rate est grosse, atteignant facilement l'horizontale passant par l'ombilic. L'Hépatomégalie est également constante, descendant à peu près au même niveau. La percussion permet ainsi de délimiter une matité à double convexité inférieure, présentant entre elles, sous l'appendice xyphoïde, une zone sonore.

La tuméfaction ganglionnaire existe toujours, mais ses éléments dépassent rarement la dimension d'une petite noix et restent facilement individualisables.

Ce type a donc le mérite de posséder une symptomatologie d'allure spéciale et constitue un lien nécessaire entre la Leucémie lymphatique classique et sa forme paradoxale, la forme splénique pure; elle a surtout droit de cité par la fréquence élevée avec laquelle elle s'observe.

Remarques sur le traitement et le pronostic des leucémies lymphoïdes

Les premiers résultats obtenus par Pusey et Senn avaient suscité un enthousiasme qui ne fut que de courte durée. En effet chez ces malades que l'on considérait comme guéris, une récurrence ne tarda pas à se montrer, de nouvelles applications radiothérapiques, de moins en moins efficaces, n'empêchèrent pas la mort rapide des sujets.

Ces résultats médiocres concernaient principalement des leucémies myéloïdes; ils étaient moins favorables encore dans le cas de leucémies lymphoïdes.

L'espoir qu'on avait fondé depuis, sur l'emploi des radiations pénétrantes a été également déçu; bien qu'employée depuis peu en France, cette méthode peut être considérée, dès à présent, comme donnant des résultats en tout point comparables à ceux qu'on obtenait autrefois. Les statistiques américaines, basées sur une plus longue observation, ne font que confirmer cette opinion.

S'il est admis aujourd'hui que la guérison définitive n'est jamais obtenue, par contre la valeur des résultats dus à la radiothérapie est plus discutée.

Il est d'opinion courante que, souvent, non seulement l'état général du malade peut être amélioré, mais encore que sa vie peut être prolongée par un traitement bien compris. Cependant les très intéressantes statistiques de Minot et Isaacs montrent qu'il n'en est pas ainsi; la survie moyenne observée par ces auteurs au cours de 50 cas irradiés a été de trois ans et demi, chiffre presque identique à celui constaté chez 30 malades non traités. Les résultats publiés par Klewitz et Schuster concluent dans le même sens.

A l'encontre de ces données pessimistes, il est cependant des cas de survie très longue, au cours desquels le traitement paraît avoir été d'une certaine efficacité. Nous croyons intéressant de rapporter ici, une observation peu connue, publiée le 12 octobre 1926 dans le *Journal de Radiologie de France*, par M. le docteur I. Solomon.

« Le 25 septembre 1916, M. le Professeur Chauffard nous adresse un malade âgé de 31 ans, à aspect cachectique, se tenant péniblement debout et se plaignant de troubles gastro-intestinaux. Le palper abdominal montra une masse splénique énorme remplissant la majeure partie de l'abdomen. On ne notait aucune masse ganglionnaire cervicale, axillaire ou inguinale. Un examen de sang pratiqué quelques jours auparavant montrait

Hématies	3.220.000
Leucocytes	189.000

Formule leucocytaire :

Lymphocytes	97 %
Polynucléaires	2 %
Grands Mononucléaires	1 %

Il s'agissait donc d'une façon certaine d'une leucémie lymphatique à forme splénique, et il était rationnel d'irradier surtout la rate. Celle-ci est divisée en six champs de 8×8 cm., et ces champs furent irradiés alternativement deux fois par semaine avec une dose de 2 1/2 H. environ (500 R.). La technique était celle utilisée à cette époque : ampoule Chabaud, tension correspondant à 12-14 cm. I. M. A, filtration sur 2 mm. d'aluminium, distance focale 22 cm. Sous l'action de ce traitement, la rate diminue rapidement, l'état général s'améliore vite et après trois séries d'irradiations notre malade, se croyant guéri, abandonne tout traitement.

Nous revoyons notre malade quatre ans après le début de son premier traitement, avec une récurrence manifeste : la rate, qui avait complètement disparu sous le rebord costal, a augmenté pendant les derniers mois d'une façon considérable et descend à 17 cm. au-dessous du rebord costal et à 7 cm. à droite de la ligne blanche. L'examen du sang permet de faire les constatations suivantes :

Globules rouges	4.650.000
Leucocytes	29.000

Formule leucocytaire :

Lymphocytes	86 %
Polynucléaires	6 %
Grands Mononucléaires	8 %

Le traitement roentgenthérapique est repris avec une technique analogue à celle du premier traitement, sauf que l'ampoule Coolidge avait succédé à l'ampoule Chabaud, que la tension correspondait à 22 cm. et que la filtration avait été portée à 5 mm. d'aluminium. Sous l'action du traitement, la rate diminue très rapidement et trois mois après le début du traitement, la rate cesse d'être perceptible et le malade se considérant de nouveau guéri abandonne tout traitement.

Nous revoyons notre malade deux ans après, en juin 1922, en excellent état de santé, la rate n'est pas perceptible au palper et l'examen du sang montre une formule leucocytaire normale :

Globules rouges	5.332.000
Leucocytes	6.800
Formule leucocytaire :	
Lymphocytes	22 %
Grands Mononucléaires	5 %
Polynucléaires neutrophiles	69 %
Polynucléaires éosinophiles	4 %

Des examens successifs pratiqués tous les ans, le dernier en octobre 1926, donc dix ans après le début du traitement, ont montré un état hématologique normal coïncidant avec une santé excellente. La guérison de notre malade ne peut donc pas être mise en doute. »

M. Solomon a bien voulu nous confier la suite de cette observation :

Le malade a été revu le 4 janvier 1930. Peu de temps auparavant, ayant maigri de nouveau et se sentant fatigué, le sujet consulte le Dr Fiessinger qui le renvoie en vue d'un traitement radiothérapique.

A l'examen du malade on observe une rechute manifeste. La rate aisément palpable, descend à 10 cm. au-dessous des fausses côtes; il n'y a pas de tuméfaction ganglionnaire perceptible. Un examen de sang pratiqué à ce moment donne les résultats suivants :

Globules rouges ..	5.600.000	Globules ..	25.000
Polynucléaires neutrophiles	21		
Polynucléaires éosinophiles	1		
Splénocytes	26		
Moyens mononucléaires	45		
Lymphocytes	5		

Le traitement est repris ; les applications sont faites par champs de 12 x 12 cm. avec une dose de 500 R. ; la tension correspond à 35 cm. d'étincelle, la filtration est portée à 0 mm. 5 de cuivre.

Dès la première séance une grosse amélioration est observée ; à la seconde la rate n'est plus palpable.

Le traitement est suspendu après la 8^e séance. Le malade peut de nouveau être considéré comme cliniquement guéri.

Il s'agit donc d'un cas de leucémie lymphoïde présentant actuellement une survie de plus de quinze ans. Si l'on ne fait pas état des courtes périodes de rechute, la vie du malade a été parfaitement normale; il a pu depuis le début de son affection, se marier et avoir des enfants. La durée des périodes de latence semble augmenter, alors que les signes pathologiques marquant les rechutes sont de moins en moins accusés. L'affection ne semble d'ailleurs avoir aucune tendance à devenir radio-résistante.

On peut se demander cependant s'il s'agissait vraiment d'une forme splénique pure; le dernier examen hématologique permet d'en douter.

Quelle est la valeur d'une telle observation? Certes des rémissions spontanées et parfois très longues, ne sont pas rares au cours de l'évolution normale de la Leucémie Lymphoïde. On peut citer dans la littérature médicale trois cas non traités ayant vécu respectivement 11, 15 et 22 ans (Minot et Isaacs). P. E. Weil rapporte également une observation où la survie fut de 10 ans. Cependant il faut noter qu'il s'agissait pour les premiers de sub-leucémies (entre 10.000 et 30.000) et d'une forme aleucémique dans le deuxième cas.

Il est évidemment très difficile de dire si l'évolution d'un cas eût été semblable en l'absence de traitement, cependant on doit constater que chez ce malade « cachectique se tenant péniblement debout » à la merci de la moindre affection intercurrente, le

traitement a obtenu une transformation rapide et complète.

Si la survie due au traitement par les rayons X peut prêter à discussion, il n'en est pas de même de l'amélioration symptomatologique qu'on peut en espérer dans la majorité des cas.

Les rémissions obtenues se traduisent, pour le malade, par un bien-être et un regain de vitalité parfois assez long. Dans les cas heureux cette sensation est si nette qu'il est fréquent de voir le sujet abandonner tout traitement se croyant guéri.

Tous les malades atteints de leucémie lymphoïde cependant, ne bénéficient pas également de la radiothérapie. Dix pour cent seulement montrent une amélioration comparable à celle que l'on obtient dans la variété myéloïde. Par contre, dans vingt-cinq pour cent des cas aucune modification favorable n'a été notée (Minot et Isaacs). Ces résultats confirment ceux publiés par Houdé qui admettait soixante pour cent de cas heureusement influencés par le traitement.

Les formes spléniques pures ainsi que nous l'avons dit sont d'un pronostic relativement favorable; la radiothérapie obtient dans ces cas des résultats rapides et fréquemment assez durables (les rémissions de plusieurs années ne sont pas rares). Doit-on expliquer cette particularité par l'absence d'hyperplasie ganglionnaire difficile à atteindre dans les groupes profonds? Nous croyons plutôt qu'il s'agit

là, souvent, de leucémies à monocytes, réagissant au traitement d'une manière particulière.

Les résultats obtenus dans les formes Spléno-Hépatoganglionnaires sont probablement comparables à ceux de la forme classique. Mais si la rate et les ganglions régressent rapidement et reviennent en général à leur dimension normale, il ne semble pas en être de même en ce qui concerne l'hépatomégalie; elle a paru peu influencée dans les deux cas que nous rapportons; chez un troisième malade, atteint de la même forme de leucémie lymphatique, et que nous avons pu suivre à l'hôpital Saint-Antoine, l'hépatomégalie n'a pas été non plus modifiée par le traitement. Il faut probablement en déduire que l'hyperplasie du tissu lymphoïde n'est pas seul en cause. Les troubles de stase qu'ont invoqués certains paraissent être, également, d'explication insuffisante.

Lorsque le traitement obtient un résultat favorable on observe toujours une augmentation de poids, une diminution de l'anémie et un retour à la normale du métabolisme basal.

Sur les troubles généraux qui accompagnent toute Leucémie Lymphoïde à sa période d'état, l'action de l'irradiation se fait sentir de manière très rapide. Dès la première séance, souvent, l'asthénie diminue et l'appétit renaît; le malade récupère sa force physique et la courbe de son poids augmente.

Cette résurrection est en partie due à la répara-

tion de l'anémie lorsque celle-ci est assez marquée. Au cours d'un traitement bien mené, il est presque constant de voir le nombre des hématies et le taux de l'hémoglobine s'élever au fur et à mesure que baisse celui des leucocytes. Tant que ce résultat est obtenu, le pronostic est excellent. Par contre l'emploi de doses massives, au lieu de stimuler l'hématopoïèse, peut en anéantir le tissu producteur; c'est une éventualité grave, qu'il faut savoir éviter; malgré l'arrêt immédiat du traitement il est fréquent de voir une anémie aplastique enlever rapidement le malade (Colombe). Dès que le total des hématies descend au-dessous de 3.000.000 et que le taux d'hémoglobine est inférieur à 50 %, l'avenir doit être considéré comme assez sombre. Il vaudra mieux, dans ces conditions diminuer les doses et espacer les séances, quitte à ne pas réduire entièrement l'excès des globules blancs.

Le retour à la normale de la formule leucocytaire au point de vue quantitatif et qualitatif bien que désirable, n'est pas indispensable. Il ne paraît pas, en effet, y avoir toujours parallélisme entre l'amélioration de l'état général et la diminution du nombre des globules blancs : tel malade chez qui la leucocytose demeure très marquée bénéficie d'une évolution favorable, chez tel autre au contraire, la formule leucocytaire est normale, mais l'état général est mauvais; le sujet de notre première observation en constitue un exemple.

L'apparition d'éléments jeunes à type de lymphoblastes sera toujours très défavorable.

Le métabolisme basal, fréquemment élevé au cours de la Leucémie Lymphoïde, mériterait également d'être suivi avec attention; il est un témoin fidèle des variations de l'état général, et son étude peut guider le pronostic au cours de la radiothérapie. Pendant les périodes de rémission, on aurait intérêt à suivre ses variations, en même temps que celles de l'hématologie, afin de prévenir les récives par un traitement approprié.

Un autre élément important de pronostic peut, à notre avis, être constitué par l'étude des polynucléaires éosinophiles. Leur apparition fréquente dans la formule sanguine au cours du traitement radiothérapique de la Leucémie Lymphoïde a été signalée par Sabrazes.

Lorsque à la suite d'une série d'irradiations, le taux lymphocytaire est devenu presque normal, il n'est pas rare de compter de 5 à 20 % d'éosinophiles. L'étude des observations où l'hématologie avait été rapportée avec détail, nous a montré que ce fait était presque toujours l'indice d'une évolution heureuse. Un exemple particulièrement typique nous a été fourni par la malade de notre seconde observation. A la suite d'un traitement probablement trop intensif l'état général était devenu franchement mauvais, l'anémie s'était accentuée d'inquiétante façon, avec un taux d'hémoglobine très bas; malgré ces signes de mauvais augure le pronostic ne doit pas être considéré comme absolument défavorable; il existe, en

effet, un taux élevé de polynucléaires éosinophiles (peut-être témoins d'une réaction du tissu myéloïde). Et, de fait, peu de temps après l'anémie disparaît et l'état général redevient très favorable.

Conclusions

Les observations que nous rapportons constituent deux exemples d'une variété fréquente de la leucémie lymphoïde. Cette forme que nous proposons de nommer forme spléno-hépatoganglionnaire, possède une symptomatologie bien définie; elle constitue un chaînon indispensable entre la modalité adénique banale, et le type paradoxal dit splénique pur.

Il y a lieu, parmi les nombreuses observations présentées comme étant des types spléniques purs, d'en retrancher plusieurs qui répondent au type que nous avons décrit. Il serait nécessaire aussi d'en soustraire une forme spéciale : la leucémie à monocytes; Cette dernière possède une allure clinique, une hématologie et une évolution qui lui sont propres, elle doit, par conséquent, être considérée comme une troisième variété de leucémie chronique.

Si la radiothérapie ne peut prétendre à une guérison véritable de la leucémie lymphoïde, du moins permet-elle d'espérer une fréquente amélioration, donnant aux malades un gain de vie active appréciable.

La durée de l'évolution pourtant paraît être peu modifiée par le traitement; Il existe cependant des exemples de survie très longue (dépassant même 15 ans dans un cas particulier), où la radiothérapie semble avoir exercé une action des plus favorables. Il s'agit presque toujours de formes spléniques pures et peut-être de leucémie à monocytes.

Le pronostic au cours du traitement doit être basé principalement sur la diminution de l'anémie et le retour à la normale du métabolisme basal.

La constatation d'une éosinophilie élevée et durable sera toujours d'un heureux présage.

Vu, *le Président de thèse,*

E. SERGENT.

Vu, *le doyen,*

BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

Bibliographie

- Achard (Ch.), Ramond (L.) et Foix (Ch.).* — Résistance et activité des globules blancs dans les leucémies (Soc. de Biol. T. LXVI, avril 1909, p. 560).
- Arndt.* — Lymphadénie leucémique et aleucémique (Berlin Klin., Woch. 1909, p. 179-227).
- Arneth.* — Ueber Blutveränderungen beir der Strahlentherapie (Deutsche Méd. Wochenschrift 1916, N° 22, p. 660).
- Aubertin.* — Traitement du Rhumatisme chronique par le Thorium X. Action sur le sang (Soc. Méd. des Hôp., 24 mars 1922).
- Leucémie Lymphoïde chronique sans hypertrophie splénique ni ganglionnaire (Soc. Méd. des Hôp., 28 janvier 1927).
- Lymphocytémie aleucémique transformée en Leucémie Lymphoïde (Soc. Méd. des Hôpitaux, 23 novembre 1928).
- Aubertin et Beaujard.* — Action des rayons X sur le sang leucémique (Presse Méd., 20-8-1904).
- Aubertin et Delamarre.* — Action du radium sur le sang (Soc. de Biologie, 14 mars 1908).
- Bennet.* — Edinburgh Medical and surgical Journal; vol. LXIV, p. 400, octobre 1845).
- Beaujard.* — La Radiothérapie dans les Leucémies (Thèse de Paris 1905).

Becart (A.). — L'Etat Leucémique (La clinique, Paris XXII, p. 129, mars (B) 1927).

Béclère (A.). — Que doit-on espérer et que doit-on craindre en Radiothérapie profonde de rayons très pénétrants (Journal de Radiol. et d'électrol., septembre 1921, N° 9).

— Action des Rayons de Roentgen chez un diabétique atteint de Leucémie Lymphoïde à type splénique pur (Soc. Méd. des Hôpitaux, 18 février 1910).

Clerc (A.). — Pathologie du globule blanc nouveau Traité de Médecine (Masson 1927).

Coffiney. — Thèse de Lyon 1923.

Colombe (J.). — Syndrome d'Anémie mortelle au cours d'une Leucémie lymphatique traitée par la radiothérapie (Gazette des Hôp., N° 36, 11 mai 1922).

David et Desplats. — De l'Action des rayons X dans la Leucémie (Arch. d'Electrologie, Méd. N° 55 le 25 mai 1922).

Dimitresco, Mante et Huciesco. — Sur le Traitement de la Leucémie par l'inoculation de Plasmodium Vivax (Soc. Méd. Hôp. Bucarest, 12 octobre 1927).

Eudel (M.). — Thèse de Paris, 1926.

Fontanel et Millischer. — Sur un cas de Leucémie Lymphatique à type splénique pur (Lyon Méd., 13 novembre 1923).

Griffin. — Observations on the Treatment of Myelocytic Leukemia by Radium (Boston Méd. and surg. journal, 15 novembre 1917).

Gunsett. — Considérations sur les doses en radiothérapie profonde (Journ. de Radiol. et d'Electrol. N° 12, décembre 1921).

Hirschfeld. — Zur Prognose und Roentgentherapie der Lymphatischen Leukämie (Zeitschrift für Diät phys., 1912, p. 240-).

Houdé. — Thèse de Paris 1908.

Jolly. — Leucocytes et Rayons X (Strasbourg, méd. 1922, N° 25, p. 49).

— Traité d'Hématologie.

Klein. — Arch. of dermat. and syphil. 1924, T. X, N° 5.

Lacassagne (H.) et Lavedan (J.). — Modifications Histologiques du sang consécutives aux radiations expérimentales (Paris méd. 1924, N° 5, p. 97).

Lelong. — La Radiothérapie pénétrante et profonde (Presse méd. 1922, N° 5, p. 49).

Letulle. — Leucémie Lymphoïde (Soc. anatomique, 12 mai 1911).

Letulle et Pruvost. — Diagnostics de Laboratoire (Maloine).

Levin (Isaac). — Action of Radium and Roentgen Rays on blood and blood-forming organs (Amer. Journal of Radiol., février 1922).

Lion et Pernet. — De la Leucémie à Mononucléaires clairs (Arch., Mal. du cœur, 1927, p. 219).

Luigi Villa. — Sur la Valeur de la Malariathérapie dans la Leucémie Chronique (Hoematologica IX, 1928).

— Observations cliniques sur la Leucémie (Hoematologica Juin 1924, p. 147, 184).

Mauriac et Galiacy. — Benzène, Thorium X et Sérum leucocytolitique, Action sur les Globules Blancs (C.R. Soc. de Biol., 5 décembre 1923).

Merklen et Wolf. — Monocytes, Monocytoses, Leucémies à Monocytes (Presse Méd., 2 février 1927, p. 143, 149).

— Eléments de diagnostic différentiel entre la leucémie chronique à monocytes et les autres leucémies chroniques (Arch. mal. du cœur, 1928).

Metcalf. — Valeur de la Radiothérapie dans les leucémies (Brit. med. journal du 20-8-1921, N° 3164).

Minot (G.) et Isaacs (R.). — Leucémie Lymphatique irradiée (Boston med. and surg. journ., 3 juillet 1924).

Minot et Spurling. — Effect. on the blood of irradiations (Americ. journ. med. sc., 1924, p. 215).

Morel, Tapie (J.) et Bounhoure. — Leucémie Lymphoïde chronique à type splénique pur (Soc. méd. Hôp., Paris Paris, 26 juin 1925).

Mouquin. — Thèse Paris 1923.

Nobécourt, Gérard et Ch. Richet fils. — (Soc. méd. hôp. Paris, 21 juin 1918).

Oettinge-Fiessinger (N.) et Sauphar. — Des Anémies et des Processus Leucolytiques survenant dans les Leucémies au cours du traitement radiothérapique. (Arch. mal. du cœur, mai 1920, p. 273.)

Priou. — Thèse Toulouse, 1925.

Radoslav et Pétescu. — Bulletin et Mém. des hôp. de Bucarest, XI, p. 42, janvier 1929.

Reh (Th.). — Arch. mal. du cœur, avril 1921, N° 4, p. 167.

Rieux. — Traité d'Hématologie clinique.

Sabrazès. — Leucémie et Adénie (Congrès Français de Médecine de Lille, 1899).

— Taux élevé de Mastzellen après radiothérapie des leucémies myéloïdes, éosinophilie post-radiothérapique des leucémies lymphoïdes (Arch. d'électr. méd., juillet 1925).

Schilling. — Angewandte Blutlehre für die Tropenkrankheiten, Meuse Handbach für Tropenkrankheiten (3^e édit. 1924).

Solomon (I.). — Précis de Radiothérapie pénétrante 1926.

— Un cas de Leucémie Lymphatique guéri par la Roentgenthérapie (Soc. de Radiol. de France, N° 132, 12 octobre 1926).

Stoker (F.). — Hypertrophy of tonsils in Lymphatic Leukaemia Lancet, London, 11 juin 1927, I, p. 1236).

Tapie (Toulouse.). — La Splénomégalie dans les Anémies pernicieuses et les Leucémies (Rapport du XIX^e Congrès franç. de méd., Paris, octobre 1927).

Touraine. — Variétés cliniques de la Leucémie Lymphoïde chronique, formes spléniques pures, lymphocytémiques et splénocytémiques (le Journ. méd. français, octobre 1922, Tome XI, N° 10).

Trousseau. — De l'Adénie (Clinique méd. à l'Hôtel-Dieu, f. III, p. 609).

Turettini. — (XVI^e Congrès de méd. de Paris, octobre 1922).

Wallerhosfer. — L'Action des rayons X dans la Leucémie (Berlin XI. Wochenschrift T. LVII, N^o 25, 1920).

Weil (P. E.). — Traitement des Leucémies Lymphatiques par la Radiothérapie (Bulletin méd. 1925, N^o 48, p. 189).

Weil (P. E.). et Cahen (R.). — Soc. méd. hôp., 23 novembre 1928.

